Aus der medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor Prof. Dr. W. Frey

Das cholesterolytische Vermögen des menschl. Blutserums

u. seine Beeinflussung durch das aktive Prinzip der Artischokke (Cynara Scolimus) mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei der Arteriosklerose

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MED. FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BERN
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINGEREICHT VON

Robert Obrecht
Wiedlisbach (Bern)

1942 BUCHDRUCKEREI WALTER REINMANN, WANGEN a. AARE 1942

Aus der medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor Prof. Dr. W. Frey

Das cholesterolytische Vermögen des menschl. Blutserums

u. seine Beeinflussung durch das aktive Prinzip der Artischokke (Cynara Scolimus) mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei der Arteriosklerose

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MED. FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BERN
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINGEREICHT VON

Robert Obrecht
Wiedlisbach (Bern)

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. W. Frey von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4. März 1942.

Der Dekan der med. Fakultät:
Prof. Dr. A. v. Muralt

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung und Literatur.

2. Eigene Versuche.

   a) das cholesterolytische Vermögen bei der Arteriosklerose, Hyportonie und im Alter.

   b) Die Beeinflussung des cholesterolytischen Vermögens durch Chophytol.

3. Zusammenfassung.

4. Tabellen.

5. Literaturverzeichnis.

R. UNIV.
BIBLIOTHEK
LEIDEN

I. Einleitung und Literatur.

In vorliegender Arbeit soll das von *Lœper* und seinen Mitarbeitern gefundene cholesterolytische Vermögen (ch. l. V.) des menschlichen Blutes am Krankengut der hiesigen medizin. Klinik und am Gesunden nachgewiesen und bestätigt werden mit besonderer Berücksichtigung der Wechselbeziehung zwischen dieser Bluteigenschaft und der Arteriosklerose und der Hypertonie. Ferner soll analog den Arbeiten von *Tixier* und *Eck* die Wirkung des Cynara Scolimus (von *Edgard-Rosa* in kristallinischer Form isoliertes aktives Prinzip der Artischokke) auf das ch. l. V. bei Arteriosklerotikern und Hypertonikern untersucht werden.

In der Pathogenese der Arteriosklerose spielt das Cholesterin eine hervorragende Rolle, indem es sich unter gewissen Voraussetzungen als solches oder in Form seiner Ester besonders in der Intima der Gefässe ablagert. Unsere Kenntnisse darüber stützen sich auf die Untersuchungen von *Aschoff, Kawamura, Windaus, Anitschkow, Lemoine, Chauffard* u. a. Nach *Aschoff* und *Ribbert* handelt es sich bei der Atherosklerose um eine Lipoidimprägnation aus dem Blutplasma und nicht, wie vorher angenommen wurde, um eine degenerative Verfettung. Nach *Anitschkow* ist eine Störung des Cholesterinstoffwechsels der auslösende Faktor. Die primäre Infiltration der Arterienwand mit Lipoidsubstanzen spielt seiner Meinung nach die Hauptrolle. Er bezeichnet die Atherosklerose ihrem Wesen nach als Stoffwechselkrankheit, die unter die konstitutionellen Krankheiten einzureihen sei. *Bürger* vertritt auf Grund chemischer Untersuchungen der menschlichen Aorta den Standpunkt, dass die Cholesterinimprägnation der Aorta ein physiologischer mit dem Alter verknüpfter Vorgang sei. *Mjassnikow* betrachtet eine mechanische oder toxische Schädigung der Gefässintima als das Primäre. Bei normalem Cholesterinspiegel entwickle sich die Atherosklerose langsam, bei Hypercholesterinæmie komme es rascher zur Ausbildung einer solchen. Nach *Kimmelstiel* ist die menschliche Atherosklerose

eine Alterslipoidose. Er misst dem Cholesterin für die Entstehung der Atherosklerose nicht eine so grosse Bedeutung zu wie die *Aschoff-Anitschkow'sche* Schule, da bei beginnender Atheromatose Cholesterin, Phosphatide, Galaktosid, event. auch andere Lipoide in gleicher Menge eingelagert sind und erst bei fortschreitender Atheromatose das Cholesterin überwiege.

Die Infiltrationstheorie *Aschoff's* und *Ribbert's* wurde wesentlich gestützt, als es *Anitschkow* und *Chalatow* und *Hueck* und *Wacker* gelang, beim Kaninchen durch Verfütterung von Cholesterin-Oelgemischen der menschlichen Atheromatose ähnliche Gefässveränderungen zu erzeugen. Für die Wirkung des Cholesterins ist nach *Anitschkow* eine hohe Konzentration oder eine lange Einwirkungsdauer erforderlich. Durch Verfütterung kleiner Cholesterindosen, die den Cholesterinspiegel im Blut kaum über die Norm steigen liessen, erzeugte er in der Zeit von 2—2½ Jahren Gefässveränderungen, die denen nach kürzerer Verabfolgung grosser Mengen völlig glichen. Die Tatsache, dass die Verfütterung kleiner Cholesterindosen über längere Zeit zum erwähnten Resultat führten, entkräfteten den Einwand, dass die experimentellen Resultate wegen der durch die starke Cholesterindosierung hervorgerufenen gewaltigen Hypercholesterinæmie nicht mit den Verhältnissen beim Menschen verglichen werden können. Der Unterschied von Carnivoren und Herbivoren im Verhalten dem Cholesterin gegenüber soll nach *Anitschkow* nicht grundsätzlicher, sondern nur quantitativer Natur sein.

Die Ergebnisse bei Atherosklerotikern hinsichtlich der Höhe des Blutcholesterinspiegels sind nicht einheitlich. *Pribram, Klein* und *Westphal* fanden bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von arteriosklerotischem Hochdruck eine Hypercholesterinæmie, vermissten sie aber wie auch *Liebig* bei bestehender Herzinsuffizienz. *Henes* fand in allen Fällen eine Hypercholesterinæmie, wo die Atherosklerose klinisch noch in Entwicklung begriffen war. Bei den Atherosklerotikern mit hohem Blutdruck, bei denen eine Schrumpfniere ausgeschlossen werden konnte, waren die Werte meist normal oder nur wenig erhöht. Auch *Stepp* beobachtete

bei malignen und benignen Sklerosen in einem gewissen Prozentsatz ein Ansteigen des Blutcholesterins. *Huelse* fand gewöhnlich nur bei solchen einen erhöhten Cholesterinspiegel, bei denen autoptisch Intimaverfettungen bis zur ausgesprochenen Atheromatose nachzuweisen waren. Er konnte bei Atheromatose grösserer Gefässe auch dann eine Hypercholesterinæmie feststellen, wenn der Blutdruck normal war. Nach seiner Auffassung besteht daher wohl eine Beziehung zwischen Hypercholesterinæmie und Atherosklerose, nicht aber zwischen der ersteren und der essentiellen Hypertonie. *Mjassnikow* konnte Hypercholesterinæmie nur bei ausgesprochener Atherosklerose der Aorta und Coronarsklerose regelmässig finden. Bei schwächer entwickelter Atherosklerose war sie nur in der Hälfte der Fälle nachweisbar. Bei Atherosklerose der Niere und der peripheren Gefässe fehlte sie völlig. *Schemensky, Mrugowsky* fanden bei der Mehrzahl der Atherosklerotiker erhöhte Cholesterinwerte. In 31 Fällen von Arteriosklerose oder Arteriolosklerose mit Hochdruck, fand *Kirchgessner* nur 2 Mal Erhöhung des Gesamtcholesterins, aber 28 Mal eine Vermehrung des freien Cholesterins. Nach *Landé* und *Sperry* ergab die Sektion von 123 Personen keinen Zusammenhang zwischen Blutcholesterin und dem Grad der arteriosklerotischen Veränderungen. *David, Stern* und *Lesnick* fanden bei 59 Fällen von Angina pectoris auf sklerotischer Grundlage durchschnittlich eine Erhöhung der gesamten Lipoidfraktion.

Ohne auf die Frage der Aetiologie näher einzugehen, seien die Untersuchungen verschiedener Autoren über die Blutcholesterinwerte bei der essentiellen Hypertonie erwähnt. Die Befunde sind hier nicht so einheitlich wie bei der Atheromatose, bezw. atherosklerotischem Hochdruck. *Westphal, Gelmann, Wacker* und *Fahrig* und *Medvei* stellen bei den meisten Fällen von essentieller Hypertonie Hypercholesterinæmie fest. Nach *Wacker* und *Fahrig* handelt es sich dabei um eine gleichmässige Zunahme der Gesamtlipoide. *Mjassnikow, Lœwenstein, Bürger* und *Kirchgessner* konnten indessen bei der essentiellen Hypertonie keine Erhöhung des Blutcholesterinspiegels nachweisen. Bei Berechnung

der Durchschnittswerte vermissten auch *Elliot* und *Nuzum* eine Hypercholesterinæmie. Nach *Westphal* besteht ein enger Zusammenhang zwischen Hypercholesterinæmie und Blutdruckerhöhung. *Bürger* und *Kahler* wenden dagegen ein, dass gewisse Krankheiten (Nephrose, Diabetes, gewisse Formen von Icterus), die mit Hypercholesterinæmie einhergehen, zu keiner Hypertonie führen. *Liebig* fand neben einer Erhöhung des Serumcholesterins bei der Aortensklerose in 77 %, bei der allgemeinen Atherosklerose (vorwiegend periphere Atherosklerose) in 61 %, bei der Nephrosklerose in 87 %, bei der essentiellen Hypertonie eine solche von 77 %. Er vermutet, dass die ätiologische Bedeutung der essentiellen Hypertonie für die Entwicklung der Atherosklerose nicht nur auf der vermehrten Beanspruchung des Gefässsystems beruht, sondern dass auch die sie begleitende Hypercholesterinæmie dabei eine wichtige Rolle spielt

Die Resultate der Tieruntersuchungen sind ebenfalls nicht übereinstimmend. Der Befund von *Schmidtmann,* die bei cholesteringefütterten Kaninchen Blutdruckanstieg beobachtete, steht demjenigen von *Thœlldte* u. a. gegenüber, die diesen nicht bestätigen konnten. Auch *Liebig* konnte trotz monatelanger Verabfolgung von Cholesterin an Kaninchen bei Hypercholesterinæmie keine Blutdruckzunahme feststellen. *Westphal* vermisst ein Parallelgehen von Blutdruckhöhe und Höhe des Cholesterinspiegels. Er hebt hervor, dass eine Hypercholesterinæmie noch keine Hypertonie zur Folge zu haben brauche, sondern dass hiezu vor allem eine Adsorption an der Gefässwand erfolgen müsse, die ihrerseits durch eine Störung im Verhältnis des Blutcholesterins zu den hydrophilen Kolloiden des Plasmas verursacht sei. Einige seiner Bestimmungen weisen neben einer Erhöhung des Cholesterinspiegels auf eine Verschiebung des Quotienten Cholesterin-Lecithin und desjenigen zwischen Albumin und Globulin. Auf die Bedeutung der Veränderung der Plasmakolloide für den Lösungszustand des Cholesterins weist der Umstand, dass letzteres als ausgesprochen hydrophobes Kolloid nur infolge der Schutzwirkung der hydrophilen Eiweiss- und Lecithinkolloide im salzhaltigen Medium des Plasmas in Lösung gehalten wird. *Neuschlosz* hat

darüber Untersuchungen angestellt, auf welche Art und Weise diese Schutzkolloide die Löslichkeit des Cholesterins im wässrigen Medium bestimmen. Er konnte feststellen, dass die Cholesterinmengen, die eine wässrige Lösung aufzunehmen imstande ist, im Wesentlichen von dem Gehalte des Cholesterins an Eiweiss und Lecithin abhängen. Während *Neuschlosz* die Bindung des Blutcholesterins an die Globulinfraction in Abrede stellt, beweist *Bennhold* die Bindung durch seine Kataphoresenversuche, wo das Cholesterin im elektrischen Felde mit den Globulinen wandert. *Schœnholzer* konnte diese durch eigene Kataphoresenversuche bestätigen. In weiteren Versuchen stellte *Neuschiosz* fest, dass, wenn man zu einem wässrigen Gemische von Eiweiss und Lecithin festes Cholesterin hinzufügt, nur ein Teil davon in Lösung geht, während der Rest mittels Filtration oder Zentrifugierung mit Leichtigkeit von der Flüssigkeit getrennt werden kann. Jede Lösung einer bestimmten Zusammensetzung ist fähig, eine gewisse Cholesterinmenge aufzulösen, und ist dieselbe erreicht, erweist sich die Lösung als gesättigt. *Schilow* spricht die Vermutung aus, dass einer der Faktoren, die die Ablagerungen an den Blutgefässwänden hervorrufen, die primäre Adsorption an diesen Wänden von Stoffen saurer Natur ist. Dieser Gedanke findet seine Bestätigung in den Versuchsresultaten von *Lepin* aus Untersuchungen über die Adsorption des kolloidalen Cholesterins an Kohle. Bei fast konstantem pH nimmt die Adsorption des kolloidalen Cholesterins mit der Zunahme der adsorbierten Menge einer Salzsäurelösung zu.

Aschoff, Anitschkow und *Hueck* weisen darauf hin, dass die gewöhnlichen Altersveränderungen im strukturellen Aufbau der Intima der Cholesterininfiltration Vorschub leisten. Neben dem Alter als ätiologischem Faktor spielen auch andere Faktoren eine grosse Rolle. Bekannt ist die Gefässschädigung bei der Bleivergiftung, die Bedeutung des Nicotins für die Entstehung der Koronarsklerose und des intermittierenden Hinkens, die schädliche Wirkung körperlicher und seelischer Beanspruchung. Dazu kommt der konstitutionelle Faktor als Grundlage für die familiäre Vererbbarkeit der Atherosklerose.

Ueber die eigentliche Ursache der Störung des Cholesterinstoffwechsels, die wohl für die Entstehung der Atherosklerose von Bedeutung ist, weiss man noch wenig. Nach *Kimmelstiel, Wacker* und *Fahrig, David, Stern* und *Lesnick* handelt es sich nicht um eine Störung des Cholesterinstoffwechsels allein, sondern um einen solchen des Gesamtlipoidstoffwechsels. *Westphal* erblickte in der Tatsache des Fehlens einer Hypercholesterinæmie in vielen Fällen von Atherosklerose keinen Grund zur Ablehnung der Auffassung, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Cholesterinstoffwechsel und Atherosklerose besteht. Nach seiner Meinung kommt es nicht nur auf die Menge des Blutcholesterins an, sondern ebensosehr auf die Neigung desselben zum Ausfallen. *Liebig* vermutet, dass bei der Atherosklerose im Gegensatz zu zahlreichen sekundären Hypercholesterinæmien (Nephrose, endokrine Störungen) eine besonders ausgeprägte Neigung des Cholesterins zum Ausfallen vorhanden sei.

Die Cholesterinbestimmung allein vermag die Frage des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Cholesterin einerseits, Atherosklerose, atherosklerotischer Hypertonie und essentieller Hypertonie andererseits nicht mehr weiter zu klären. Die Untersuchungen von *Lœper* und seinen Mitarbeitern und *Alvarez* und *Neuschlosz* über das cholesterolytische Vermögen bezw. den Sättigungsgrad des Cholesterins im menschlichen Blute haben in dieser Hinsicht neue und interessante Gesichtspunkte eröffnet.

Bei der Untersuchung des ch. l. V. im menschlichen Blute gingen *Lœper* und *Lemaire* von der Tatsache aus, dass der Cholesteringehalt des menschlichen Blutes sich besonders im pathologischen Zustande zwischen zwei weit auseinanderliegenden Grenzwerten bewegt, so dass ein Anwachsen bezw. Abnehmen des cholesterinlösenden Vermögens des Serums angenommen werden kann. Sie wandten folgende Untersuchungsmethode an:

Das Serum wird in zwei Portionen zu mindestens 3 ccm geteilt. Portion II wird beiseite gestellt, die Portion I, der 1 mgr kristallisiertes Cholesterin zugesetzt wird, kommt in den Brutschrank, bleibt dort während 48 Stunden und wird täglich zwei

Mal umgeschüttelt. Anschliessend wird filtriert, im Filtrat und in der Portion II das Cholesterin bestimmt. (Methode nach Grigaut)

Die so von *Lœper* erhaltenen Resultate von 16 Sera sind in der Tabelle I vergleichshalber angeführt. Nach dieser Tabelle teilt *Lœper* die Fälle in 3 Gruppen ein:

a) Portion I enthält gleichviel Cholesterin wie Portion II.
b) Portion I enthält mehr Cholesterin als Portion II.
c) Portion I enthält weniger Cholesterin als Portion II.

Die Resultate zeigen also ein verschiedenartiges Verhalten des Blutserums gegenüber einem Zusatz von kristallinem Cholesterin. In den Fällen 4, 6, 8, 10, 11 wird vom Serum ein Teil des hinzugefügten Cholesterins in Lösung genommen. In den Fällen 1, 2, 3, 7, 12, 13, 14 ist im Gegensatz dazu durch das Zufügen von Cholesterin ein Teil des Serumcholesterins ausgefallen, ähnlich der Auskristallisation einer übersättigten Salzlösung durch Zusatz eines Salzkristalls. Fall 5 zeigt sich im Lösungsgleichgewicht. Der Cholesterinspiegel hat sich nicht verändert. Diese Serumeigenschaft bezeichnet *Lœper* als das cholesterolytische Vermögen, welches (in % ausgedrückt) je nach den Lösungsverhältnissen positiv, negativ oder null sein kann. So hat z. B. Fall 1 in der Tab. I ein cholesterolytisches Vermögen von — 1,9%, Fall 4 von + 1,2%, Fall 5 von 0%.

Der Prozentsatz ist durch die Formel $\frac{I - II}{II} \times 100$ gegeben.

Zusammengefasst:

Portion I enthält mehr Cholesterin als Portion II: Das Serum ist in der Lage, Cholesterin zusätzlich aufzulösen: positives cholesterolytisches Vermögen (+ ch. l. V.)

Portion I enthält gleichviel Cholesterin wie Portion II: Das Serum löst nichts auf und lässt nichts ausfallen: Das cholesterolytische Vermögen ist = 0.

Portion I enthält weniger Cholesterin als Portion II: Das Serum lässt Cholesterin ausfallen: negatives cholesterolytisches Vermögen (— ch. l. V.)

Eine besondere Untersuchungsreihe bestätigte die Annahme, dass der blosse Aufenthalt vom Serum im Blutschrank kein Cholesterin auszufällen vermag. Durch absolut aseptisches Verfahren wurden ev. bakterielle Einflüsse ausgeschaltet.

Von den Arbeiten *Lœper's* und seiner Mitarbeiter ausgehend, haben andere französische Autoren, *Eck, Desbordes,* das Verhalten des ch. l. V. bei gesunden Menschen verschiedenen Alters untersucht und gefunden, dass das ch. l. V. mit zunehmendem Alter abnimmt. Ihre Ergebnisse zeigen, dass bei Jugendlichen von 5—15 Jahren bei einem mittleren Cholesterinwert von 146 mgr % das ch. l. V. + 1 beträgt. Im Alter von 20—40 Jahren bei einem mittleren Cholesterinwert von 176 mgr % + 4,8 %, im Alter von 60—80 bei einem mittleren Cholesterinwert von 177 mgr %—15 %.

Unabhängig von den Arbeiten *Lœper's* und aus einer andern Ueberlegung heraus, gelangte *Alvarez* zu der gleichen methodischen Untersuchung des cholesterinlösenden Vermögens wie jener. Die Versuche von *Neuschlosz,* nach welchen, wenn man zu einem wässrigen Gemische von Eiweiss und Lecithin festes Cholesterin hinzufügt, nur ein Teil davon in Lösung geht, während der Rest durch Filtration oder Zentrifugierung von der Flüssigkeit getrennt werden kann, und nach denen jede Lösung einer bestimmten Zusammensetzung fähig ist eine gewisse Menge Cholesterin aufzulösen, wandte *Alvarez* auf das Blutplasma an in der Annahme, dass auch dieses ein gewisses Auflösungsvermögen für Cholesterin besitzen würde, dessen Grösse von der jeweiligen Concentration an Eiweiss und Lecithin abhängig wäre. Seine Technik weicht im Prinzip nicht von derjenigen *Lœper's* ab. Er teilte die untersuchten Sera in 2 Gruppen ein:

1. In solche, bei denen die Cholesterinmenge nach erfolgter Sättigung höher war als am Anfang und 2. in solche, bei denen sie niedriger war, wo also infolge des Zusatzes von festem Cholesterin ein Teil der ursprünglich in Lösung befindlichen Cholesterinmenge ausgefällt wurde. Da ein derartiges Verhalten eines gelösten Stoffes bei echten Lösungen als Zeichen einer Uebersättigung angesehen wird, hat *Alvarez* diesen Ausdruck

auch auf die kolloidale Cholesterinlösung im Serum angewandt, ohne die Vorgänge in diesen beiden Fällen als identisch zu betrachten. Er spricht in diesem Sinne von dem Sättigungsgrade der Blutsera für Cholesterin, unter welcher Bezeichnung er das prozentuelle Verhältnis des jeweils im Serum natürlich vorhandenen Cholesterins zu der nach der Sättigung angetroffenen Menge versteht. Er dehnte seine Untersuchungen auch auf die Cholesterinester aus, fand aber keine Anhaltspunkte, die auf Beziehungen zwischen dem Verhältnis von freiem zu esterifiziertem Cholesterin und dem Sättigungsgrade oder atheromatöser Arterienveränderungen hingedeutet hätten. In seinen Untersuchungen stellt er hauptsächlich die Resultate von Individuen mit normalem denjenigen mit erhöhtem systolischen Blutdruck gegenüber. Bei keinem Individuum mit normalem Blutdruck war eine Uebersättigung an Cholesterin (d. h. ein — ch. l. V. *Lœper's*) festzustellen. Demgegenüber konstatierte er bei 25 Fällen, bei denen der systolische Blutdruck andauernd höher war als 150 mm Hg, bei 21, d. h. 84% Uebersättigung im Ausmasse von 5 —30%. Dieses Verhalten war von dem ursprünglichen Cholesteringehalt der Seren weitgehend unabhängig, indem dasselbe ebenso bei Hypercholesterinæmie, als auch bei niedrigen Cholesterinwerten in Erscheinung trat. Aus seinen Untersuchungsergebnissen kommt *Alvarez* zur Schlussfolgerung, dass die Uebersättigung (— ch. l. Verhalten) des Serums eine Erscheinung ist, die lediglich bei Hypertonikern vorkommt und demnach in irgend einem ursächlichen Zusammenhange mit der Erhöhung des Blutdruckes stehen müsse. Der übersättigte Zustand, in dem das Cholesterin sich in der Blutflüssigkeit befinde, bringe es mit sich, dass die unbedeutendste Veranlassung genüge, um eine Ausfällung desselben auf die Gefässwandung hervorzurufen. Auf diese Weise entständen an verschiedenen Stellen des Gefässsystems Cholesterinansammlungen, unter denen die Elastizität der Arterienwand leide. Dieser Zustand führe folgerichtig zu einer Vermehrung der Herzarbeit und zu erhöhtem Blutdrucke analog der Auffassung von *Westphal*. Schon *Eck* und *Desbordes* haben von den Arbeiten *Lœper's* ausgehend in zahlreichen Unter-

suchungen von Seren alter Leute ein vorwiegend — ch. l. V. nachweisen können. Diese Feststellungen stehen im Einklange mit der Schlussfolgerung von *Alvarez*, da ja nach *Bürger* mit dem Alter Lipoidablagerungen in die Gefässintima stattfinden und eine konstante Zunahme des Cholesterins in der Gesamtaorta besteht.

II. Eigene Untersuchungen.

a) Das cholesterolytische Vermögen bei der Arteriosklerose, Hypertonie und im Alter.

Wir haben uns in eigenen Untersuchungen von der Eigenschaft des Blutserums, bei Zusatz von kristallinem Cholesterin sich verschieden zu verhalten, überzeugen können. Methodisch hielten wir uns an die oben angeführten Angaben von *Lœper*. Das Blut wurde immer morgens, nüchtern und unter aseptischen Kautelen entnommen. Zur Cholesterinbestimmung bedienten wir uns der Methode von *Engelberg* und *Rappaport:*

> 1 ccm Serum wird tropfweise ca. 15 ccm Alkohol-Aether (3 Teile Alkohol + 3 Teile Aether), die sich in einem Glaskölbchen mit engem Halse befinden, zugefügt. Ca. 1 Minute kräftig schütteln bis zum Milchigwerden. 20—30 Minuten stehen lassen unter zeitweisem Schütteln. Dann unter leichtem Schütteln ca. 30 Min. ins kochende Wasserbad. Abkühlen lassen. Auffüllen mit Alkohol-Aether auf 25 ccm. Filtrieren in zugeschliffenes Gläschen. Filter mit Uhrschale zudecken, damit nichts verdampft. Vom Filtrat kommen 5 ccm in eine Porzellanschale. Eindampfen bis fast zur Trockne. Auswaschen des Rückstandes mit Chloroform und Filtrieren, wiederholt, bis das Filtratröhrchen auf 10 ccm aufgefüllt ist. Davon werden 5 ccm zur ev. Wiederholung beiseite gestellt. Herstellung der Stammlösung a. 1 ccm = 1 mgr Cholesterin mit Chloroform auf 25 ccm, b. 2 ccm mit Chloroform auf 25 ccm auffüllen. Von beiden Lösungen je 5 ccm in ein Reagensglas. In alle 3 Röhrchen kommen 2 ccm Essigsäureanhydrid (pro analysi), dann 4 Tropfen conc. Schwefelsäure (pro analysi). Schütteln u. 20 Min. im Dunkeln bei Zimmer-Temperatur aufbewahren. Kolorimetrieren.

Voruntersuchungen überzeugten uns von der Anwendbarkeit der kolorimetrischen Methode, da es in diesem Fall weniger auf genaue absolute Werte ankommt, als auf genau vergleichbare

Werte aus demselben Serum. Die Proben wurden deshalb immer im gleichen Analysengang verarbeitet.

Die Untersuchungen wurden zunächst an Gesunden im Alter von 20—35 Jahren angestellt. Die in der Tab. II wiedergegebenen Resultate zeigen deutlich das + ch. l. V. bei gesunden im mittleren Lebensalter. Die Gesamtcholesterinwerte sind hier etwas höher als die in der Literatur angegebenen Normalwerte, die ebenfalls eine grosse Schwankung aufweisen.

Diese Unterschiede bestehen nicht nur bei der Anwendung verschiedener, sondern auch gleicher Bestimmungsmethoden. Dies gilt auch für die gravimetrische Methode nach *Windaus*. Das ch. l. V. beträgt durchschnittlich + 6,1 % analog dem Resultat von + 4,8 % in den Untersuchnngen von *Eck* und *Desbordes* bei Gesunden im Alter von 20—40 Jahren.

Weitere Untersuchungen an Patienten der medizinischen Klinik in Bern ergaben mit denen der Arbeit von *Lœper* und *Alvarez* übereinstimmende Werte. (Tab. III). Wir berücksichtigen vor allem Arteriosklerotiker und Hypertoniker und Patienten mit anderen Krankheitsbildern, die mit einer Störung des Cholesterinstoffwechsels einhergehen.

Von den 19 Patienten in der Tab. III, die vorwiegend dem Greisenalter angehören, zeigen nur 4 ein + ch. l. V. (Fall 4, chron. Nephritis; 10, lobäre Pneumonie; 15, Oesophagus-Carcinom; 19, Status nach Apoplexie, Arteriosklerose). Fall 4 zeigt ausser der Hypertonie, die durch die chron. Nephritis bedingt ist, keine auffälligen Werte. (Bei der Betrachtung dieser Tabelle ist auch das über die leicht erhöhten Cholesterinwerte bei Normalen gesagte zu berücksichtigen.) Das ch. l. V. von + 1,6 % entspricht den von *Eck* und *Desbordes* erhaltenen Resultaten beim Gesunden im mittleren Alter. Fall 10 fällt durch sein ausserordentlich hohes ch. l. V. bei erhöhtem Blutdruck und normalem Cholesterinwert auf. Eine Erklärung hierzu findet sich nicht. Aehnlich verhällt es sich bei Fall 15, wo der Blutdruck eher niedrig ist. Fall 19 ist ein jüngerer Arteriosklerotiker mit Hypertonie und ziemlich stark + ch. l. V. Er lässt sich ebenfalls in die Gesamt-

betrachtung nicht richtig einreihen. Jedenfalls handelt es sich hier noch um ein jüngeres Individuum. In 2 Fällen ist das ch. l. V. null. Im Fall 6 handelt es sich um eine 81 jährige Arteriosklerotikerin mit extrem niedrigen Cholesterinwerten. Bei den übrigen 13 Fällen handelt es sich um Patienten zwischen 32 und 77 Jahren mit negativem ch. l. V. Fall 11 (Xanthomträger) zeigt bei starker Hypercholesterinæmie ein — ch. l. V. Fall 18 hat bei normalem Blutdruck und normalem Cholesterinwert ein leicht — ch. l. V. Dies entspricht ebenfalls den Feststellungen von *Eck* und *Desbordes,* wonach das ch. l. V. im Alter mehr oder weniger negativ wird. Bei Fall 5 ist die Hypertonie durch die chron. Nephritis bedingt. Bei normalem Cholesterinwert ist das ch. l. V. nur leicht negativ. Die restlichen 10 Fälle zeichnen sich nun entweder durch eine Arteriosklerose mit oder ohne Hypertension aus, oder es lässt sich neben dem Leiden eine mit diesem nicht im ursächlichem Zusammenhang stehende Hypertonie feststellen. Ausser bei Fall 1, wo neben der Hypercholesterinæmie ein stark — ch. l. V. besteht, ist nirgends ein erhöhter Cholesterinspiegel festzustellen. Dies zeigt neben den Ergebnissen verschiedener erwähnter Autoren instruktiv, dass die Cholesterinbestimmung allein keinen Aufschluss zu geben vermag über die Beziehung des Cholesterins zur Arteriosklerose. Die Bestimmung des ch. l. V. hat uns da in der Frage der Pathogenese der Arteriosklerose einen Schritt weiter gebracht. Das Ergebnis im Fall 11 (Xanthomträger) deckt sich nicht mit der Vermutung *Liebig's,* worin zum Ausdruck kommt, dass bei sekundären Hypercholesterinæmien im Gegensatz zur Atherosklerose eine Neigung des Cholesterins zum Ausfallen nicht vorhanden sei. *Alvarez* indessen beschreibt 2 Fälle von Nephrose mit starker Hypercholesterinæmie, wo sich keine Uebersättigung nachweisen lässt. Das Verhalten des ch. l. V. in den verschiedenen Altersstufen haben wir kurvenmässig dargestellt. Dabei waren wir uns der Tatsache bewusst, dass die Resultate Gesunder und Kranker vermischt wurden. Die Kurve zeigt charakteristisch das Abnehmen des cholesterolytischen Vermögens mit zunehmendem Alter.

b) Die Beeinflussung des cholesterolytischen Vermögens durch Chophytol.

Die Beziehung zwischen dem ch. l. V. des Blutserums einerseits, der Atherosklerose und anderen pathologischen Zuständen, die mit gestörtem Cholesterinstoffwechsel einher gehen, andererseits, ist in therapeutischer Hinsicht von grosser Bedeutung. Es war naheliegend zu versuchen, das ch. l. V. zu beeinflussen, das Lösungsvermögen des Serums für Cholesterin zweckmässig zu erhöhen, um auf Krankheitsbilder, die durch pathologische Cholesterinablagerung aus dem Blut ins Gewebe entstehen, günstig einwirken zu können. Die Arbeiten französischer Autoren (*Tixier, Eck* und *Christophe, Eck* und *Desbordes, Edgard-Rosa, Picart)* verdienen dabei vollstes Interesse. *Tixier* und *Eck* haben in zahlreichen Untersuchungen, die sie mit dem von *Edgard-Rosa* in kristallinischer Form isolierten activen Prinzip der Artischokke, dem Cynara Scolimus* (im Handel unter dem Namen Chophytol**) anstellten, neben einer Wirkung auf die Diurese und den N-Stoffwechsel eine starke Beeinflussung desjenigen des Cholesterins feststellen können. Sie konnten bei verschiedenen Kranken mit Hypercholesterinæmie durch Behandlung mit Cynara eine Senkung des Cholesterinspiegels bis zur Norm erzeugen.

Bei Fällen von Atheromatose mit normalem Cholesterinwerten trat nach Behandlung zunächst eine Hypercholesterinæmie auf, die sie mit einer Mobilisation des Cholesterins aus dem Gewebe erklärten. Dabei zeigte sich klinisch eine deutliche Besserung des Zustandes, radiologisch eine Verkleinerung der Aorten-

---

*) Die Artischokke findet seit altersher in Form von Abkochungen bei Wassersucht, Gelbsucht, Leberleiden, Rheumatismus und anderen Erkrankungen therapeutische Anwendung. Ihr actives Prinzip ist nach *Chabrol, Charomat, Maximin* und *Waitz* ein phenolartiger, cyclischer Körper, dessen chemische Konstitution jedoch unklar ist.

**) Beim Chophytol handelt es sich um ein harmloses Medikament ohne unangenehme Nebenwirkungen, das in Form von intravenösen Injectionen und in Tablettenform verabreicht wird. Eine Gegenindikation gibt es nicht.

Plaques. Dies scheint uns allerdings diskutabel. Sie erklärten diese Resultate durch eine Zunahme des ch. l. V., welches den Uebertritt des Cholesterins aus dem Gewebe ins Plasma ermöglicht. Diese Annahme konnten sie experimentell durch Verabreichung von Cynara am Menschen und am Kaninchen bestätigen: Nach Verabfolgung bleibt der Cholesterinspiegel zunächst unverändert, aber das vorher negative ch. l V. wird positiv. Darauf erfolgt eine Zunahme der Cholesterinwerte bis zum maximalen Lösungsvermögen des Serums, wo dieses im Gleichgewicht ist, d. h. weder Cholesterin abgibt, noch solches aufnimmt. Am Ende der Kur werden die Cholesterinwerte wieder normal, aber das ch. l. V. bleibt positiv und zwar oft einige Monate lang. Im Kaninchenversuch konnten mit Cynara die gleichen Beobachtungen gemacht werden, indem bei anfänglich positivem ch. l. V. unter Einwirkung von Adrenalin eine Hypercholesterinæmie und ein negatives ch. l. V. erzeugt wurde und dann unter Verabfolgung von Cynara das ch. l. V. wieder positiv wurde. Was die experimentelle Arteriosklerose an Kaninchen betrifft, sei erwähnt, dass es *Clerc* beim Kaninchen weder gelang die Vitamin D – noch die Cholesterinverfütterungssklerose durch Cynara wesentlich zu beeinflussen.

Wir konnten die Wirkung der Cynaratherapie auf den Cholesterinspiegel und auf das ch. l. V. durch eigene Versuche bestätigen. In den Fällen 1, 2, 4, 5, 7, 9, 12, 16, 17, 18 und 19 der Tab. III verabreichten wir täglich 1—2 bis insgesamt 14 intravenöse Injektionen von Chophytol. Die Ergebnisse sind in der Tab. IV wiedergegeben:

Sämtliche Fälle ausser 11 (19) zeigen eine mehr oder weniger starke Zunahme des ch. l. V. Im Fall 10 (18) ist es null geworden. Alle andern Fälle zeigen eine erhebliche Zunahme des Lösungsvermögens bis zum stark Positivwerden des ch. l. V. In den Fällen 1 (1), 3 (4), 4 (5), 7 (12), 9 (17), 11 (19) ist auch eine deutliche Zunahme des Cholesterinspiegels erfolgt, wie sie auch von *Tixier* beschrieben und erklärt wurde. (Siehe oben!) Die Vergleichsresultate der Blutdruckwerte sind vollständigkeitshalber angeführt. Sie lassen sich indessen im Rahmen dieser Besprechung

nicht richtig verwerten. Eine wesentliche Beeinflussung im Sinne einer Abnahme lässt sich jedenfalls nicht nachweisen.

Ueber den Wirkungsmechanismus des Cynara auf das ch. l. V., auf den Cholesterinstoffwechsel als Ganzes, ist noch sehr wenig bekannt. *Schœnholzer* hat im Zusammenhange mit dem ch. l. V. vor und nach der Chophytolbehandlung keine sicheren Veränderungen der Eiweissverhältnisse feststellen können. *Picart,* der zahlreiche Versuche mit Cynara angestellt hat, stellte nach Anwendung desselben regelmässig Anzeichen einer bessern Leberfunktion fest. Er wirft die Frage auf, ob die Aenderung des ch. l. V. nicht mit einer durch das Cynara hervorgerufenen Veränderung des Säure-Basengleichgewichtes im Serum einhergehe, welches seinerseits in Wechselbeziehung mit der Leberfunktion stehe. Nach *Schally* kommt der Leber eine hormonale Regulationsfunktion auf den Blutcholesterinstoffwechsel zu. Ob es sich bei der Cynaratherapie um eine Stimulation dieser Funktion handelt, muss durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden *(Schœnholzer).* Die Tatsache, dass es *Lœper* gelang, durch eine Insulinkur ein positives ch. l. V. zu erhöhen und ein vorher negatives in ein positives umzuwandeln, ist ein weiterer Hinweis darauf, dass der Leberzellfunktion in dieser Frage eine grosse Bedeutung beigemessen werden muss.

Die praktische Bedeutung der Cynaratherapie, namentlich für die Behandlung der Atherosklerose, ist evident. Wenn sich auch Wenige mit Beginn der Atherosklerose ohne Beschwerden einer Cynarakur unterziehen lassen werden, so ist uns doch ein Mittel in die Hand gegeben, schwere Fälle zu beeinflussen, ihre Progredienz zu hemmen oder sogar abzustoppen.

III. Zusammenfassung.

1. An eigenen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass das menschliche Serum imstande ist, je nachdem zusätzlich Cholesterin aufzulösen oder ausfallen zu lassen. Es kann also zwischen Sera mit einem positiven, und einem negativen cholesterolytischen Vermögen unterschieden werden. Die Untersuchung wurden mit der Methode von *Lœper* und *Lemaire* durchgeführt

2. Das cholesterolestische Vermögen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Von unsern Fällen wiesen die 20 jährigen in 100%, die 40 jährigen in ca. 60% und die 60 jährigen in ca. 10% ein positives Lösungsvermögen auf.

3. Eine Behandlung mit dem aktiven Prinzip der Artischokke (Chophytol) während 10—12 Tagen, bei täglicher i. v. Injection von 5 ccm ergibt mit Regelmässigkeit einen erheblichen Anstieg des cholesterolytischen Vermögens des Blutserums. Nach der Behandlung war das Lösungsvermögen in allen Fällen positiv, während es vorher in fast allen Fällen erheblich negativ war.

4. Praktisch gibt die Bestimmung des cholesterolytischen Vermögens an Stelle der blossen Cholesterinbestimmung wesentlich mehr, da das cholesterolytische Vermögen nicht von der Höhe des Cholesterinspiegels abhängt, sondern uns die Tendenz des Blutserums angibt, Cholesterin aus der Lösung ausfallen zu lassen. Ein negatives Lösungsvermögen zeigen besonders die Arteriosklerotiker, was von Interesse ist, weil ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese der Arteriosklerose die Ablagerung von Cholesterin und seiner Ester in der Intima der Gefässe und deren Folge ist. Die Steigerung der Lösungstendenz durch Chophytol dürfte eine zweckmässige Therapie und Prophylaxe für die Arteriosklerose sein.

* * *
* *

Tab. I.

	Name und Diagnose	Portion II mgr %	Portion I mgr %	Differenz	ch. l. V. in %
1.	Mme. L. Cholecystit	208	204	— 4	— 1,9 %
2.	M. D. normal	132	131	— 1	— 0,7 %
3.	M. O. normal	153	148	— 5	— 3,2 %
4.	M. N. ?	98	110	+ 12	+ 1,2 %
5.	M. Ch. Arthralgie	195	195	0	0
6.	M. P. Rhm. Poncet	182	183	+ 1	+ 0,5 %
7.	Mme. M. Diabet. syph.	250	263	+ 13	+ 5,2 %
8.	Mme. D. Cholecystit.	300	315	+ 15	+ 5,0 %
9.	Mme. B. Xanthoma	540	645	+ 105	+ 19,0 %
10.	Mme. O. Retinit. alb.	229	300	+ 71	+ 31,0 %
11.	M. L. troph. Ulcus	184	203	+ 19	+ 10,3 %
12.	M. B. Rhm. ankl.	326	309	— 17	— 5,8 %
13.	Mme. L. Grav. 8. Monat	333	300	— 33	— 10,0 %
14.	M. N. Diabetes	326	300	— 26	— 7,9 %
15.	M. M. Gerontoxon	148	132	— 16	— 10,8 %
16.	M. M. Xanth. diabet.	730	517	— 213	— 29,2 %

Tab. II.

	Name	Alter	Portion II mgr %	Portion I mgr %	Differenz	ch. l. V. in %
1.	Frl. M.	21 j.	185	200	+ 15	+ 8,1 %
2.	Dr. Sch.	32 j.	211	217	+ 6	+ 2,8 %
3.	Dr. D.	26 j.	154	155	+ 1	+ 0,6 %
4.	Frl. A.	31 j.	174	174	0	0
5.	Dr. Ay.	25 j.	250	266	+ 16	+ 6,4 %
6.	Ku.	26 j.	190	200	+ 10	+ 5,3 %
7.	Frl. Pf.	29 j.	186	216	+ 30	+ 16,1 %
8.	Dr. Le.	28 j.	235	250	+ 15	+ 6,4 %
9.	Kn.	25 j.	183	191	+ 8	+ 4,4 %
10.	Dr. Hæ.	28 j.	246	273	+ 27	+ 10,9 %

Tab. III.

Name	Alter	Blutdr.	Portion II mgr %	Portion I mgr %	Differenz	ch. l. V. in %
1. Fr. M.	55	175/95	266	222	— 44	— 16,5 %
2. Fr. Sch.	51	115/75	200	198	— 2	— 1,0 %
3. Hr. Bö.	71	175/100	190	189	— 1	— 0,5 %
4. Hr. Pf.	43	220/130	189	192	+ 3	+ 1,6 %
5. Hr. We.	32	180/120	195	193	— 2	— 1,0 %
6. Fr. Wü.	81	110/70	95	95	0	0
7. Hr. Bu.	68	140/80	222	195	— 27	— 12,1 %
8. Hr. Sch.	69	112/50	198	186	— 12	— 6,1 %
9. Fr. Ge.	59	185/90	210	190	— 20	— 9,5 %
10. Fr. Sie.	77	195/60	191	250	+ 59	+ 30,8 %
11. Hr. Ma.	?	?	274	182	— 92	— 33,6 %
12. Fr. Ca.	45	160/100	187	148	— 39	— 20,8 %
13. Hr. Gä.	63	170/100	235	167	— 68	— 28,9 %
14. Hr. Dü.	62	?	133	121	— 12	— 9,0 %
15. Hr. Ca.	61	110/80	160	190	+ 30	+ 18,7 %
16. Hr. Zü.	60	155/60	220	215	— 5	— 2,3 %
17. Hr. Gu.	69	110/50	150	150	0	0
18. Hr. Za.	66	120/70	182	179	— 3	— 1,6 %
19. Fr. Me.	45	220/130	258	285	+ 27	+ 10,4 %

Diagnosen: 1: Hypertonie, Wa , Mitralinsuff. nach Gelenksrheuma. 2.: Myodegeneratio cordis, Arteriosklerose. 3.: Lungeninfarkt. 4.: chron. Nephritis. 5.: chron. Nephritis. 6.: hochgradige Arteriosklerose, Klappensklerose, Myodegeneratio cordis, Vitium. Sectionsbefund: Mitralstenose nach Endocarditis, Arteriosklerose. Klappensklerose, Stauungsorgane. 7.: Arteriosklerose, Ekzem. 9.: Opticusatrophie, multiple Sklerose? 10.: Lobäre Pneunomie, Sektionsbefund: Aorten—, Coronarscl. Herzhypertophie, lobäre Pneumonie. 11.: Xanthom. 12.: Tbc. pulm. 13.: Tbc. pulm. (Cirrh), Peritonitis tbc. 14: chron. Bronchitis, Arteriosklerose. 15.: Oesophagus-Carcinom. 16.: Raynaud, Arteriosklerose, Lues. 17.: lob. Pneumonie, Icterus, Infarkt? 18.: chron. Bronchitis. 19.: Status nach Apoplexie, Arteriosklerose, Hypertension, Myodegeneratio cordis.

Tab. IV.

	Nr. der Tab. III	a.	b.	c.	d.	e.	f.	g.	h.	i.
1. Fall	1.	175/95	140/70	266	222	—44	12	270	298	+28
2. „	2.	115/75	105/70	200	198	—2	14	169	235	+66
3. „	4.	220/130	210/140	189	192	+3	12	233	256	+23
4. „	5.	180/120	150/110	195	193	—2	13	222	250	+28
5. „	7.	140/80	140/80	222	195	—27	12	213	263	+50
6. „	9.	125 90	130 90	210	190	—20	13	200	247	+47
7. „	12.	160/100	180/100	187	148	—39	7	273	285	—12
9. „	16.	155/60	145/60	220	215	—5	12	182	229	+47
9. „	17.	110/50	120/50	150	150	0	7	250	259	+9
10. „	18.	120/70	120/75	182	179	—3	7	164	164	0
11. „	19.	220/130	220/130	258	285	+27	9	296	313	+17

a) Blutdruck vor der Chophytolbehandlung.
b) Blutdruck nach der Chophytolbehandlung.
c) Portion II vor „ „ Mgr %.
d) Portion I vor „ „
e) Differenz von II und I vor der Chophytolbehandlung.
f) Anzahl der Chophytolinjectionen.
g) Portion II nach der Chophytolbehandlung.
h) Portion I nach der „
i) Differenz von Portion II und I nach der Chophytolbehandlung.

Alterskurve

Literaturverzeichnis.

Alvarez u. Neuschlosz Klin. Wschr. 6, 244 (1931)
Anitschkow . . Erg. inn. Med. 28, 1 (1925)
Anitschkow u. Chalatow, Zbl. Path. 24, 1 (1913)
Aschoff . . Zbl. Path. 17, 880 (1906); Beitr. path. Anat. 47, 1 (1910) Bh. med. Klin. 1930 H 1.
Bennhold, Kylin, Hussniak, Die Eiweisskörper des Blutplasmas, Leipzig, L. Steinkopf, 1938.
Bürger . . . Erg. inn. Med. 34, 583 (1928); 44 (1928); Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 43, 186 (1931)
Bürger u. Möbius Klin. Wschr. 1934, 1349.
Caccuri . . Arch. Pat. e Clin. med. 11, 376 (1932); ref. Kongr.-Zbl. inn. Med. 66, 637 (1932)
Chalatow . . Die anisotrope Verfettung, Jena: Gustav Fischer 1922.
Chabrol, Charonnat, Maximin u. Waitz, C. r. Soc. Biol., Dez. 1931, Dez. 1935.
Clerc . . . Diss. Bern 1939.
David, Stern u. Lesnick, Ann. int. Med. 11, 354 (1937)
Eck u. Desbordes C. r. Soc. Biol. 27, 10 (1934); 10, 11 (1934) Bull. Soc. Chim. biol. (Fr) 2 (1935)
Edgard-Rosa . La Nature, November 1937.
Elliot u. Nuzum . Arch. int. Med. 57, 63 (1936)
Gelmann . . Z. Klin. Med. 106, 65 (1927)
Handowsky . Klin. Wschr. 1931, 1158
Henes . . . Dtsch. arch. Klin. Med. 111, 122 (1913)
Hueck . . . Verh. dtsch. path. Ges. 20, 18 (1925)
Hülse . . . Münch. med. Wschr. 1926, 2110
Kahler . . . Erg. inn. Med. 25, 265 (1924)
Kawamura . . Die Cholesterinverfettung. Jena: Gustav Fischer 1911
Kimmelstiel . . Virchows Arch. 282, 402 (1931)
Kirchgessner . Klin. Wschr. 1934, 976
Landé u. Sperry . Arch. of Path. 22, 301 (1936) ref. Kongr.— Zbl. inn. Med. 88, 570 (1937)
Lemaire . . Thèse Paris 1928

Lemoine, Chauffard s. bei Anitschkow
Lepin . . . Biochem. Z. 226, 195 (1930)
Liebig . . . Arch. f. expr. Path. 159, 265 (1931); 175, 409 (1934) Klin. Wschr. 1941, 538
Lœper . . . C. r. Soc. Biol. 98, 101 (1928); Rev. méd., Februar 1933
Lœwenstein . . Z. klin. Med. 107, 52 (1928)
Medvei . . klin. Wschr. 1932, 414
Mjassnikow . Z. klin. Med. 102, 65 (1926)
Neuschlosz . . Biochem. Z. 225, 115/140 (1930)
Picart . . . Etude exp. et clinique d'un princip actif cristallisé du Cynara Scolimus, Paris 1935
Pribram u. Klein . Med. Klin. 1924, 572
Ribbert . . Zbl. Path. 15, 993 (1904)
Schemensky u. Mrugowsky, Z. expr. Med. 85, 329 (1932)
Schilow . . Biochem. Z. 200, 145 (1928)
Schmidtmann . Virchows Arch. 237, 1 (1922)
Schönheimer . Hoppe-Seylers Z. 160, 61 (1926)
Schönholzer . Verh. schweiz. Ges. inn. Med. 1939, Dtsch. Arch. klin. Med. Schweiz. med. Wschr. 69, 1288, 1939
Stern u. Suchantke Arch. expr. Path. 115, 221 (1926)
Stepp . . . Dtsch. Arch. Klin. Med. 127, 439 (1918)
Thölldte . . Beitr. path. Anat. 77, 61 (1927)
Tixier . . . Rev. méd. franç. 5 (1935)
Tixier u. Eck . Soc. Thér., Oktober 1934
Tixier, Sèze u. Eck Soc. Thér., März 1934
Tixier, Eck u. Christophe, Soc. Thér., April 1933
Wacker u. Fahrig Klin. Wschr. 1932, 762
Wacker u. Hueck Münch. med. Wschr. 1913, 2097
Westphal . . Z. klin. Med. 101, 584 (1925); 113, 323 (1930) Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 43, 216 (1931)
Westphal u. Herrmann Z. klin. Med. 101, 566 (1925)
Windaus . . Hoppe-Seylers Z. 67, 174 (1910).